

Abortgeschehen bei Rindern nach einer Impfung

Nebenwirkung oder zufälliges Ereignis?

von Klaus Cußler

Die Impfprophylaxe ist im landwirtschaftlichen Betrieb eine wichtige Maßnahme. Impfstoffe werden sowohl für individuelle, betriebsspezifische Infektionsprobleme als auch in größerem Umfang für Bekämpfungsmaßnahmen von Tierseuchen eingesetzt. Bei besonders gravierenden Infektionskrankheiten, wie zuletzt beim Ausbruch der Blauzungenkrankheit, können Impfungen im Rahmen der staatlichen Tierseuchenbekämpfung angeordnet und flächendeckend durchgeführt werden. Wie bei jeder Arzneimittelanwendung können auch nach Impfungen Nebenwirkungen auftreten.

Bei der Pharmakovigilanz von Impfstoffen ist zu beachten, dass nur Reaktionen, die ursächlich mit dem Impfstoff in Zusammenhang stehen, als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) bewertet werden. Im Zulassungsverfahren ist für alle Impfstoffe, also auch für inaktivierte Präparate, abzuklären, ob das Produkt bei Tieren in der Trächtigkeit und Laktation eingesetzt werden kann. Hierzu gibt die Gebrauchsinformation in einer eigenen Rubrik zur „Anwendung während der Trächtigkeit oder Laktation“ Auskunft. Kann ein pharmazeutischer Unternehmer solche Studien nicht vorlegen, wird dort vermerkt, dass tragende Tiere aufgrund fehlender Daten nicht geimpft werden sollten.

Alle im Zulassungsverfahren festgestellten Nebenwirkungen werden in der Gebrauchsinformation aufgeführt und nach und nach durch die später im Feld aufgetretenen Reaktionen ergänzt, wobei das Ausmaß und die Häufigkeit des Auftretens ebenfalls dargelegt werden. Die Beurteilung von Reaktionen, die nicht in der Gebrauchsinformation erwähnt sind und nicht in das aktuell bekannte Nebenwirkungsprofil des Impfstoffs passen, gestaltet sich jedoch schwierig. Einerseits könnte es sich um eine seltene, bisher noch nicht beobachtete Nebenwirkung handeln. Andererseits ist auch ein zufälliges Ereignis möglich, das völlig unabhängig von der Impfung aufgetreten ist. Die Bewertung solcher unklarer Verdachtsmeldungen soll hier am Beispiel von Aborten erläutert werden, die nach der Impfung von Rindern mit Impfstoffen aus inaktivierten Erregern auftreten und als mutmaßliche Nebenwirkung angesehen werden. Lebendimpfstoffe werden nicht abgehandelt, da sich die Situation hier aufgrund des enthaltenen Erregers und des Attenuierungsgrades sehr unterschiedlich darstellen kann.

Aborte als Nebenwirkung von Impfungen

Als Abort beim Rind wird der Abgang einer nicht lebensfähigen Frucht zwischen dem

45. und 265. Trächtigkeitstag definiert. Eine Abortrate von 7 bis 8 Prozent wird für diesen Zeitraum als physiologisch angesehen. Da Aborte im 2. und 3. Monat aber selten bemerkt werden, gelten unter Praxisverhältnissen eine Abortrate von 3 Prozent als physiologisch und eine Abortrate von 6 Prozent als noch akzeptabel [1].

Aborte machen etwa zwei Drittel der Pharmakovigilanzmeldungen in der Gruppe der Störungen bei Trächtigkeit und Geburt bei Rindern aus. Totgeburten, Zwillingsträchtigkeiten und Nachgeburtsverhaltung sind beim restlichen Drittel die häufigsten Ereignisse.

Abortfälle bei Rindern werden als schwerwiegende Meldungen erfasst. Nach der Impfung mit inaktivierten Impfstoffen sind dies in aller Regel sehr seltene Ereignisse. So erhielt das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu allen inaktivierten Rinderimpfstoffen (mit Ausnahme der Blauzungenimpfstoffe) in den letzten 10 Jahren 526 Meldungen (**Tab. 1**), darunter waren 58 Meldungen über Aborte. Dies entspricht einem Anteil von 11 Prozent aller Meldungen. Die Impfung von trächtigen Tieren mit inaktivierten Impfstoffen ist in aller Regel unproblematisch.

Muttertierimpfstoffe

Schon seit Jahrzehnten wird im Nutztierbereich die Impfung hochtragender Tiere zunehmend dafür genutzt, die Jungtiere gezielt mit einem erhöhten Anteil spezifischer maternalen Antikörper zu versorgen. Besonders im Schweinebereich wird die Immunprophylaxe der Ferkel über Impfungen der Sauen realisiert. Beim Rind werden Muttertierimpfungen hauptsächlich zur Bekämpfung der Neugeborenenendiarthrose, verursacht durch Rota- oder Coronavirus, in Problembeständen sowie *E. coli*-Keime eingesetzt. Aus **Tabelle 1** ist ersichtlich, dass Nebenwirkungen bei dieser besonderen Produktgruppe mit 101 Meldungen in zehn Jahren sehr selten auftreten. Da

Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nur zum Teil erfassen.

UAW werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAW zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAW kommen kann.

ausschließlich hochträchtige Tiere geimpft werden, sind die innerhalb dieses Zeitraums registrierten 24 Meldungen über Aborte als sehr gering anzusehen. Die Sicherheit bei der Anwendung von Muttertierimpfstoffen dürfte zum Erfolg dieser Form der Immunprophylaxe in der Landwirtschaft beigetragen haben.

Pflichtimpfung gegen die Blauzungenkrankheit

Im Jahr 2008 wurde die Pflichtimpfung zur Bekämpfung des Blauzungenvirus (BTV 8) bei Wiederkäuern eingeführt. Die BTV-8-Impfstoffe waren zum Zeitpunkt ihres ersten Einsatzes noch nicht zugelassen und deshalb in einem vorab durchgeführten Feldversuch in Mecklenburg-Vorpommern überprüft worden. Hierbei ergaben sich keine Anzeichen für ein abweichendes Nebenwirkungsprofil, insbesondere sind weder impfstoffbedingte Aborte noch Todesfälle aufgetreten [2]. In der Schweiz wurde eine vergleichbare Untersuchung durchgeführt [3]. Ende Mai 2008 begann in Deutschland die erste Impfkampagne unter starkem Interesse der Öffentlichkeit.

Die Massenimpfung gegen die Blauzungenkrankheit war für die Landwirte ein sehr markantes Ereignis. Zeitnah nach der Impfung auftretende Krankheitserscheinungen und Verluste im Bestand wurden häufig mit der Impfung in Zusammenhang gebracht [4,5]. Schon kurz nach Beginn der flächendeckenden Impfmaßnahmen war ein extremer Anstieg bei den Pharmakovigilanzmeldungen zu verzeichnen, der ausschließlich auf Berichte zu BTV-8-Impfstoffen zurückging. Dabei wurde insbesondere das angebliche Auftreten von Aborten nach der Impfung beklagt: Gut die Hälfte aller Meldungen zur Blauzungenkrankheit bezog sich auf Aborte (**Tab. 1, Abb. 1**). Dieses Phänomen wurde auch aus den anderen EU-Mitgliedsstaaten und aus der Schweiz berichtet [5–7].

Wird bei der Anzahl der berichteten Aborte die hohe Zahl der eingesetzten Impfdosen berücksichtigt, so ergibt sich, dass dies dennoch ein sehr seltenes Ereignis ist (weniger als eine Meldung auf 10 000 Impfungen). Der in **Abbildung 1** ersichtliche sehr starke Rückgang der Abortmeldungen beim Übergang von der Pflichtimpfung zur freiwilligen Impfung im Jahr 2010 ist dabei dem deutlichen Rückgang der Impfungen geschuldet. Die Inzidenz der Abortfälle ändert sich nicht wesentlich.

Einzelne Tierseuchenkassen in Deutschland haben Landwirte beim zeitnahen Auftreten von Aborten nach der Blauzungenimpfung über eine Beihilfe unterstützt [8], was den in der Landwirtschaft vorherrschenden Eindruck, die Impfung könne zu einer erhöhten Zahl von Aborten führen, verstärkte.

Aborte nach der Blauzungenimpfung

Aufgrund der durchschnittlich normalen Häufigkeit von Aborten können diese grundsätz-

Tab. 1: Nebenwirkungsmeldungen zu inaktivierten Rinderimpfstoffen (2004–2013)

	Meldungen insgesamt	davon Meldungen über Aborte
Muttertierimpfstoffe gegen Neugeborenenendiarrhoe	101	24
Impfstoffe gegen die Blauzungenkrankung (2008–2013)	1618	823
Sonstige Impfstoffe*	425	34
Summe aller inaktivierten Rinderimpfstoffe	2144	881

* Ohne Meldungen zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie

lich nach der Impfung trächtiger Tiere auftreten, ohne dass ein direkter Zusammenhang zur Impfung besteht. Es liegt dann ein zufälliges Zusammentreffen zweier Ereignisse vor. Der alleinige zeitliche Zusammenhang eines Abortfalles zur Impfung reicht keinesfalls aus, um auf eine mögliche impfstoffbedingte Nebenwirkung zu schließen.

Abortursachen sind zudem sehr vielfältig. Bei einem Großteil von Aborten bleibt die Ursache trotz umfangreicher Untersuchungen letztlich unklar (Übersicht bei [9]). Im Vordergrund stehen noch immer infektiöse Ursachen, die ebenso wie Missbildungen an Fötus und Eihäuten untersucht werden müssen [10]. Falls Untersuchungen zu Aborten nach einer Impfung durchgeführt wurden, konnte bei einem Großteil der Fälle aufgrund der Befunde eine impfbedingte Ursache ausgeschlossen werden [10]. Dies wird durch Untersuchungen in anderen Ländern bestätigt [5].

Ferner gibt es eine Reihe von Abortursachen nicht-infektiöser Natur [11,12]. Hierzu gehören auch die Aborte nach der Impfung. Ihr Auftreten wird in Handbüchern als sehr selten angegeben (**Tab. 3**). Bei einer Massenimpfung ist v. a. zu bedenken, dass Stress und damit ein-

hergehende Belastungen der Muttertiere durch Traumata (z. B. durch Stöße, Ausrutschen) oder auch klimatische Einflüsse (z. T. extreme Sommerhitze während der Bestandsimpfung) als Abortursachen infrage kommen können.

Zur Abklärung der von einigen Tierhaltern beklagten unerwünschten Folgen der Impfung wurden in der Schweiz und in Bayern gezielte Überprüfungen der angeblichen Impfschäden durchgeführt. In Bayern waren die vorhandenen Dokumentationen der geltend gemachten klinischen Symptome, pathologischen Veränderungen und Todesfälle nicht ausreichend, um einen kausalen Zusammenhang der Bestandsprobleme mit der Impfung feststellen zu können [4]. Die Untersuchungen in der Schweiz zeigten keine signifikante Auswirkung der Impfung auf die Abortrate [5,7].

Kausalitätsbewertung

Die Frage nach dem ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Impfung und einem anschließenden Verkalben ist schwierig und ohne weitergehende Untersuchungen selten zu klären. Die Bewertung der Meldungen wird entsprechend dem ABON-Code (**Kasten** auf S. 802) durchgeführt.

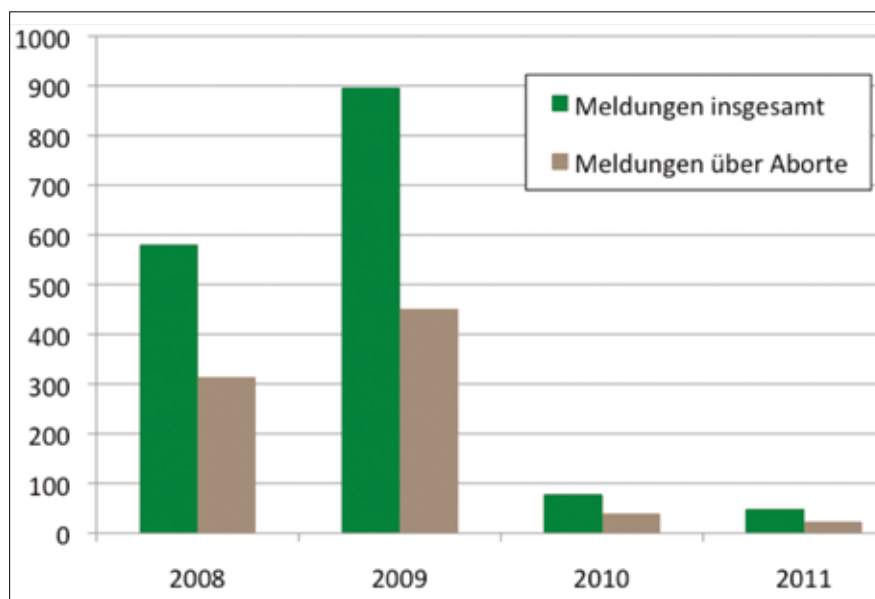


Abb. 1: Pharmakovigilanzmeldungen zur Impfung gegen die Blauzungenkrankheit beim Rind in den Jahren 2008 bis 2011.

Tab. 2: Kausalitätsbewertung der Meldungen zu Aborten nach der Impfung gegen die Blauzungenkrankheit

Jahr	Kausalität nach dem ABON-Code			
	A (wahrscheinlich)	B (möglich)	O (ungenügende Informationen)	N (unwahrscheinlich)
2008	0	15	269	28
2009	1	8	388	54
2010	0	1	31	6
2011	0	2	17	3
Insgesamt	1 (0,1 %)	26 (3,2 %)	705 (85,7 %)	91 (11,0 %)

Tab. 3: Abortursachen und ihre Häufigkeiten [nach 1]

Ursache	Vorkommen	Prozent
1. genetisch (Chromosomendefekte)	oft	30–60
2. Infektionen	oft	30–60
3. Subfertilität	selten	10
4. Mehrlinge	selten	5–10
5. Fütterung	selten	5
6. Fieber	selten	5
7. Zervixinsuffizienz	sehr selten	?
8. Plazentablutung	sehr selten	?
9. Vakzinationen	sehr selten	?
10. Operationen, Stress	sehr selten	?
11. Besamung von tragenden Tieren	sehr selten	?

Die folgenden Bewertungskriterien für Aborte wurden aufgrund der gleichartigen Problematik mit Aborten nach der Blauzungenimpfung in den anderen Mitgliedsstaaten in der Pharmakovigilanz Working Party der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) abgestimmt. Sie können für die Beurteilung von Aborten nach der Verabreichung von anderen inaktivierten Impfstoffen ebenfalls herangezogen werden:

- Ergibt sich ein deutlicher zeitlicher Zusammenhang zur Impfung (mehr als 24 Stunden nach der Impfung, höchstens 5 Tage nach der Impfung) und ist ein weiterer eindeutiger klinischer Hinweis auf eine impfbedingte Reaktion des Muttertieres vorhanden (z. B. generalisierte allergische Reaktionen wie Urtikaria, Ödeme und Juckreiz), so ist ein wahrscheinlicher Zusammenhang mit der Impfung zu sehen („A“). Diese Bewertung kam bei allen nach der Blauzungenimpfung in Deutschland gemeldeten Abortfällen nur einmal vor.
- Wenn der zeitliche Zusammenhang zur Impfung besteht (mehr als 24 Stunden nach der Impfung, höchstens 14 Tage nach der Impfung) und infektiöse Ursachen und Missbil-

dungen durch eine Untersuchung von Fötus und Eihäuten weitgehend ausgeschlossen werden konnten, ist ein möglicher Zusammenhang mit der Impfung zu sehen („B“).

- Liegt eine andere wahrscheinliche Abortursache vor (z. B. Trauma, Missbildungen, infektiöse Ursachen oder eine Mehrlings-trächtigkeit) oder erfolgt der Abort später als 14 Tage nach der Impfung, so wird der Fall als unwahrscheinlich eingestuft („N“). Dies betraf 11 Prozent aller Meldungen. Meist wurden hier weitergehende Untersuchungen durchgeführt, die Erregernachweise oder pathologische Befunde erbrachten und damit andere Ursachen für den Abort nahelegten.
- Meldungen, die nicht genügend Informationen enthalten, um sie in die oben genannten Kategorien einzustufen, werden als nicht zu beurteilen eingruppiert („O“). Da nur bei einem geringen Teil der Meldungen weitergehende Laboruntersuchungen durchgeführt wurden, musste der größte Teil der Abortmeldungen hier eingruppiert werden, im Falle der Blauzungenkrankheit traf dies auf insgesamt über 85 Prozent der Meldungen zu.

Kausalitätsbewertung

In der Pharmakovigilanz wird der Zusammenhang einer Nebenwirkung mit der Arzneimittelgabe mithilfe des sogenannten „ABON“-Systems ausgedrückt [13].

Nach diesem System gibt es vier Kategorien von Kausalzusammenhängen:

„A“: wahrscheinlicher Kausalzusammenhang.

„B“: möglicher Kausalzusammenhang.

„O“: nicht klassifizierbar (Fälle, bei denen keine zuverlässigen Daten vorliegen oder die Informationen nicht ausreichen, um Schlussfolgerungen zu ziehen).

„N“: Kausalzusammenhang mit dem Arzneimittel ist unwahrscheinlich.

Aus **Tabelle 2** ist ersichtlich, dass es bei den als vermutlich impfbedingt gemeldeten Aborten nach der Massenimmunisierung gegen Blauzungenkrankheit nur bei einem sehr geringen Teil (3,3 Prozent) gelingt, die Zuordnung mit einem möglichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang (ABON-Code „A“ oder „B“) herzustellen. Dies zeigt, dass bei objektiver Betrachtung bei den Impfstoffen gegen die Blauzungenkrankheit kein nachweisbar erhöhtes Abortrisiko gegenüber anderen inaktivierten Rinderimpfstoffen besteht.

Zusammenfassung

Nur Ereignisse, die auf eine Wirkung des eingesetzten Impfstoffs zurückzuführen sind, fallen unter die Pharmakovigilanz. Allein der zeitliche Zusammenhang zur Impfung reicht i. d. R. nicht aus, um einen Abort als schädliche Impfstoffwirkung anzusehen. Weitere Hinweise (z. B. klinische Befunde eines allergischen Geschehens) und Befunde zum Ausschluss infektiöser und genetischer Ursachen müssen auf eine Nebenwirkung hindeuten. Aborte, die auf die Durchführung des Impfaktes zurückzuführen sind (z. B. nach einem Sturz durch eine Schreckreaktion), gehören nicht zu den Nebenwirkungsmeldungen. Falls eine solche Zuordnung aber nicht sicher möglich ist, sollte sicherheitshalber immer eine Meldung gemacht werden.

Bei der Impfung von Rindern mit inaktivierten Erregern kommt es nur selten zu Aborten. Nur bei einem geringen Teil der gemeldeten Fälle ist ein möglicher Zusammenhang mit dem eingesetzten Impfstoff festzustellen. Dies gilt auch für die Nebenwirkungsmeldungen nach der Impfung gegen die Blauzungenkrankheit.

Dr. Klaus Cußler,
Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut
für Impfstoffe und biomedizinische
Arzneimittel (PEI)

(Literaturangaben auf S. 804)

Literatur

- [1] de Kruijff A et al. (1998): Tierärztliche Bestandsbetreuung beim Milchrind. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- [2] Gethmann J et al. (2009): Comparative safety study of three inactivated BTV-8 vaccines in sheep and cattle under field conditions. *Vaccine* 27(31): 4118–4126.
- [3] Bruckner L et al. (2009): Impfung gegen die Blauzungkrankheit: Verträglichkeit und Immunantwort in der Praxis. *Schweiz Arch Tierheilkd* 151(3): 101–108.
- [4] Probst C et al. (2011): Lack of evidence for claims of farmers in south-eastern Germany regarding adverse reactions ascribed to BTV-8 vaccines. *Berlin Münch Tierärztl Wochenschr* 124(7–8): 282.
- [5] Feyer D et al (2011): Blauzungkrankheit: Einfluss der Impfung 2008 auf die Fruchtbarkeit in Milchviehherden mit Bestandsbetreuung. *Schweiz Arch Tierheilkd* 153(6): 257–262.
- [6] CVMP (2009): An overview of field safety data from the EU for Bluetongue virus vaccines serotype 8 emerging from the 2008 national vaccination campaigns. Doc. Ref. EMEA/56794/2009.
- [7] Tschuor CA et al. (2010): Abklärung von Aborten und anderen tiergesundheitlichen Problemen beim Rind im Zusammenhang mit der Blauzungenvirus-Impfung 2009. *Schweiz Arch Tierheilkd* 152(11): 501–506.
- [8] Cussler K, Fröhlich T (2008): Impfschäden und Pharmakovigilanz bei der Massenimpfung gegen die Blauzungkrankheit. *Amtstierärztl Dienst Lebensmittelkontr* 15(4): 277–279.
- [9] Norton JH, Campbell RSF (1990): Non-infectious causes of bovine abortion. *Vet Bull* 60: 1137–1147.
- [10] Cussler K et al. (2009): Auswertung der Nebenwirkungsmeldungen nach der Impfung gegen die Blauzungkrankheit in Hessen für das Jahr 2008. *Prakt Tierarzt* 90(2): 142–150.
- [11] Bostedt H (2006): Zum Abort-Totgeburten-Komplex in Milchrinderbeständen. Vortrag beim 15. Milchringtag in Mecklenburg-Vorpommern, Güstrow, 07.03.2006. www.Landwirtschaft-mv.de/cms2/LFA_prod/LFA_content/de/Fachinformationen/Tierproduktion/Milcherzeugung/15Milchringtag/bostedt.pdf.
- [12] Ahlers D, Grunert E (1997): Aborte beim Rind – diagnostische Maßnahmen und Forensik. *Prakt Tierarzt* 78: 674–685.
- [13] CVMP (2004): Guideline on harmonising the Approach to Causality Assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products. Doc. Ref. EMEA/CVMP/552/03

Anzeige

Informationen in Kürze**Jährliche Europäische Statistik zu Nebenwirkungen veröffentlicht**

Der Veterinärmedizinische Ausschuss der EMA hat in seiner Märzsession den „Public Bulletin on Veterinary Pharmacovigilance for 2013“ verabschiedet. Das Dokument beinhaltet zahlreiche Tabellen und Abbildungen zu den auf europäischer Ebene eingegangenen Meldungen zum Verdacht unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Ausführlich wird hierbei auf die Meldungen und Sicherheitsberichte zu den zentralisiert zugelassenen Arzneimitteln eingegangen. Der Bericht bietet außerdem einen Überblick über die in der Pharmakovigilanz Working Party während des Jahres 2012 durchgeführten Aktivitäten und diskutierten Probleme. Das Dokument EMA/781698/2013 ist auf der EMA-Homepage zu finden unter www.ema.europa.eu.

Neurologische Symptomatik bei Katzen nach Doramectin-Intoxikation

Doramectin ist als Antiparasitikum für Wiederkäuer und Schweine zugelassen, wird aber „off-label“ auch bei Hunden und Katzen eingesetzt. In einem Fallbericht werden erstmals neurologische Symptome bei drei Katzenwelpen mit Verdacht auf Doramectin-Intoxikation beschrieben. Während Apathie, Zittern, Verhaltensänderungen und epileptiforme Anfälle bei zwei Tieren nach der Behandlung mit Diazepam wieder verschwanden, verstarb das dritte Tier. Es war drei Tage nach der Doramectingabe mit Aggressivität, Hyperästhesie, Tremor und epileptiformen Anfällen vorgestellt worden. Histopathologisch wurden bei diesem Tier ein zytotoxisches Ödem im Gehirn und eine Polioenzephalomalazie festgestellt.

Nentwig et al. (2014): *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 156(4): 179–183

Bericht über die unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Schweiz

In der Schweiz sind im Jahr 2012 insgesamt 337 Meldungen zu Reaktionen nach der Anwendung von Tierarzneimitteln eingegangen. Hiervon betrafen 242 Meldungen pharmazeutische Tierarzneimittel und 95 Meldungen Reaktionen nach Anwendung von Tierimpfstoffen. Die meisten Fälle wurden im Arzneimittelbereich nach der Applikation von Antiparasitika bei Kleintieren gemeldet, gefolgt von Antiinfektiva und Entzündungshemmern.

Anschauliche Tabellen geben detaillierte Informationen über die Verteilung der Meldungen bezüglich der Organsysteme bei Kleintieren und zu den Nebenwirkungen bei Impfstoffen. Der Bericht geht besonders auf einen Fallbericht zu einer paradoxen aggressiven Reaktion unter dem möglichen Einfluss von Acepromazin ein. Ferner wird ein modifiziertes Protokoll zur Behandlung von Permethrinvergiftungen bei Katzen durch intravenöse Injektionen einer Lipidemulsion dargestellt.

Müntener et al. (2013): *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 155(11):613–620